



⑯ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**  
⑯ **DE 198 13 614 A 1**

⑯ Int. Cl. 6:  
**A 61 L 25/00**  
// A61K 6/033

⑯ Aktenzeichen: 198 13 614.5  
⑯ Anmeldetag: 27. 3. 98  
⑯ Offenlegungstag: 30. 9. 99

**DE 198 13 614 A 1**

⑯ Anmelder:  
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑯ Erfinder:  
Wenz, Robert, Dr., 61206 Wöllstadt, DE; Driessens, Ferdinand Clemens Maria, Prof. Dr., Ohe en Laak, NL

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

⑯ Bio-Zemente mit verbesserten Eigenschaften  
⑯ Die Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfindungsgemäßen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrößenbereich vorliegt.

**DE 198 13 614 A 1**

# DE 198 13 614 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft biologisch abbaubare Calciumphosphat-Zemente, insbesondere Mischungen aus calciumphosphathaltigen Pulvern unterschiedlicher stöchiometrischer Zusammensetzung mit verbesserten Eigenschaften. Die erfundungsgemäßen Mischungen enthalten alle Tricalciumphosphat (TCP) und eine oder mehrere andere phosphathaltige anorganische Verbindungen in unterschiedlicher Zusammensetzung, wobei der TCP-Anteil in einem wohl definierten Partikelgrößenbereich vorliegt.

Natürlich vorkommendes Knochenmaterial besteht aus Calciumphosphat von Hydroxylapatit-Struktur. Die Zusammensetzung von Knochenmineralien entspricht dabei allerdings nicht der idealen stöchiometrischen Zusammensetzung von kristallinem Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), sondern weist in der Regel eine nichtstöchiometrische Zusammensetzung auf, die durch den Einbau von anderen Anionen wie Carbonat oder Hydrogenphosphat anstelle von Orthophosphat aber auch von anderen Kationen wie Natrium, Kalium oder Magnesium anstelle von Calcium verursacht wird.

Biologisch abbaubare Calcium-Phosphat-Zemente (CaP) stoßen auf ein immer größeres Interesse in der Traumatologie und der Orthopädie wegen der begrenzten Verfügbarkeit an autogenem Knochen und der Problematik der Bioburden mit allogenem Knochen. Ein Nachteil vieler verfügbaren auf Calcium und Phosphor basierenden synthetischen Knochenersatzstoffe wird im wesentlichen darin gesehen, daß diese nicht abbaubar sind.

Seit einigen Jahren ist man in der Lage, synthetisches Knochenmaterial auf Basis von Hydroxylapatit-ähnlichen Calciumphosphatverbindungen herzustellen, das aufgrund seiner qualitativen und strukturellen Ähnlichkeit dem natürlichen Knochen sehr nahe kommt. Damit können die bekannten Nachteile vermieden werden, die durch die Beschaffung von natürlichem autogenem oder heterogenen Knochen entstehen können.

Ferner haben diese Materialien den Vorteil, daß sie mechanischen Belastungen praktisch genau so gut widerstehen wie der natürliche Knochen, was ihren Einsatz bei größeren Knochendefekten oder -frakturen nahelegt.

Die Hauptkomponenten dieser Materialien sind beispielsweise Tricalcium-phosphat (TCP), Dicalciumphosphat (DCP) und Tetracalciumphosphat (TCP), welche in Anwesenheit von Wasser zu Hydroxylapatit reagieren, dem Endprodukt der Zementbildungs-Reaktion. Da derartig gebildetes Hydroxylapatit in wässriger Umgebung entstanden ist, ähnelt es den biologischen Apatiten weit mehr als dem Hydroxylapatit, welches bei hohen Temperaturen erzeugt wird. Daher sind derartige Zemente osteotransduktiv und somit sehr gut zur Reparatur und Rekonstruktion von Knochen geeignet. Sie werden schnell in Knochenstrukturen integriert und danach durch die zelluläre Aktivität der Osteoblasten zu neuem Knochengewebe umgewandelt.

Im wesentlichen können je nach Bedingung in dem System  $\text{Ca}(\text{OH})_2 - \text{H}_3\text{PO}_4 - \text{H}_2\text{O}$  die folgenden Feststoffe auftreten:

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : (MCPM)

$\text{CaHPO}_4$ : (DCP)

$\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ : (DCPD)

$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : (OCP)

$\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ : (CDA)

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : (PHA)

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : (ACP)

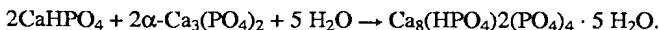
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ : ( $\alpha, \beta$ -TCP).

Derartige Zemente sind beispielsweise bekannt aus der US 4,518,430, der US 4,612,053, der US 4,678,355, der US 4,880,610, der US 5,053,212, der US 5,152,836, der US 5,605,713, der EP 0416 761, der EP 0 543 765, der EP 0664 133 oder der WO 96/36562.

Aus dem Stand der Technik ist ferner ein Zement bekannt, bestehend aus  $\alpha$ -TCP und  $\beta$ -TCP und einer geringen, als Kristallisationskeim dienende, Menge präzipitierten Hydroxylapatit (PHA), dessen Abbindeverhalten untersucht worden ist (Jansen et. al., J Mat Sc: Mat Med 6 (1995) 653–657). Als allgemeine Reaktionsformel für die Umsetzung von  $\alpha$ -TCP mit Wasser gilt:



für die Umsetzung mit Dicalciumphosphat (DCP):



Die Aushärtung des zunächst pastösen Gemisches geschieht durch die Verzahnung der beim Abbindevorgang präzipitierenden Kristalle des Calcium-defizienten-Hydroxylapatits.

Die Eigenschaften der bekannten Hydroxylapatite bzw. Calciumphosphat-Zemente, insbesondere ihre physiologische Akzeptanz, die geforderte Bioresorbierbarkeit und Fähigkeit durch neu generiertes natürliches Knochengewebe, bzw. Stimulation des Wachstums desselben ersetzt zu werden, sowie einige ihrer physikalischen Eigenschaften, wie z. B. Kompressionsfestigkeit und Aushärtezeiten, hängen von dem mehr oder weniger stark ausgeprägten Kristallisationsgrad, der Partikelgröße sowie der Porosität ab, die bei der Herstellung erzielt werden können.

So wurden beispielsweise durch Zusatz von  $\text{CaHPO}_4$ , bzw.  $\text{CaCO}_3$ , bzw.  $\text{CaHPO}_4$  zusammen mit  $\text{CaCO}_3$  zu einer Mischung aus  $\alpha$ -TCP und  $\beta$ -TCP unterschiedliche Biozemente erhalten (Khairoun et. al., Biomaterials, 10 (1997) 1535–1539). Die nach dem Aushärten erhaltene Kompressionsfestigkeit bestimmter Zusammensetzungen lag im Bereich von 30 MPa und damit im Bereich des trabekulären humanen Knochens (Driessens et. al., Bioceramics 10 (1997) 279–282), das Erreichen dieser hohen Kompressionsfestigkeitswerte dauerte jedoch trotz Einsatzes üblicher Aushärtungsbeschleuniger 15 bis 30 Stunden, was jedoch für die Anwendung in der Traumatologie und Orthopädie zum Zweck einer frühen Stabilität und Lastaufnahme zu lange dauert.

In diesen Fällen war das  $\alpha, \beta$ -TCP Gemisch derart vermahlen, daß etwa 60% bis 70% des Pulvers eine Partikelgröße

# DE 198 13 614 A 1

unter 8  $\mu\text{m}$  harte, und der Rest der Partikel eine Größe unter etwa 35  $\mu\text{m}$  besaß.

Somit besteht nach wie vor ein Interesse, Knochenzemente zu entwickeln, welche entsprechend den unterschiedlichen Anforderungen verschiedenartigste Eigenschaften aufweisen. Die vorliegende Erfindung stellt solche Zemente mit besonderen Eigenschaften zur Verfügung. Die der Erfindung zugrundeliegende Fragestellung war im speziellen, ob durch Variation der Mahlung, bzw. der Partikelgröße eines TCP-Gemisches zusammen mit Zumischungen anderer anorganischer Phosphatverbindungen neue Zemente mit verbesserten Eigenschaften erhalten werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine Mischung von Pulvern, die zur Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen geeignet ist und neben Tricalciumphosphat (TCP) mindestens eine weitere andere phosphathaltige anorganische Verbindung enthält, die dadurch gekennzeichnet ist, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:

30–90%: 0,1–40  $\mu\text{m}$  und

10–70%: 40–300  $\mu\text{m}$ .

Als erfundungswesentlich ist es anzusehen, daß ein bestimmter Anteil von Feinpartikeln (ca. 1–40  $\mu\text{m}$ ) und Feinstpartikeln (0,1–1  $\mu\text{m}$ ) neben einen bestimmten Anteil von Grobpartikeln (40–300  $\mu\text{m}$ ) vorliegen muß.

Die erfundungsgemäßen Mischungen müssen immer TCP enthalten. TCP tritt hauptsächlich in zwei unterschiedlichen Kristallmodifikationen  $\alpha$  und  $\beta$  auf. Erfundungsgemäß enthalten die Mischungen  $\alpha$ -TCP, wobei bis zu 60%  $\beta$ -TCP beigemischt sein können. Gegenstand der Erfindung ist somit eine Mischung, in welcher TCP zu 40 bis 100% in der  $\alpha$ -Form ( $\alpha$ -TCP) und zu 0 bis 60% in der  $\beta$ -Form vorliegt ( $\beta$ -TCP). Wenn im vorausgegangenen oder im folgenden von TCP gesprochen wird, wird definitionsgemäß immer diese Mischung aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -TCP verstanden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere solche Mischungen, bei denen 30 bis 70% der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 0,1 bis 7  $\mu\text{m}$  aufweisen. Gegenstand der Erfindung sind ferner auch solche Mischungen, bei denen 10 bis 60% der TCP-Partikel eine Partikelgröße zwischen von 40 bis 100  $\mu\text{m}$  aufweisen. Besonders bevorzugt sind entsprechende Mischungen, die folgende Partikelgrößenverteilung der TCP-Partikel aufweisen:

30–50%: 1–7  $\mu\text{m}$

20–40%: 7–40  $\mu\text{m}$  und

10–50%: 40–100  $\mu\text{m}$ .

Es wurde gefunden, daß nicht alleine die Teilchengröße der TCP-Partikel, bzw. ihre Teilchengrößenverteilung einen vorteilhaften Einfluß ausüben, sondern daß auch die Größe und Eigenschaft der restlichen phosphathaltigen Verbindungen in der Mischung eine Rolle spielt. Mindestens 50% dieser Nicht-TCP-Partikel sollen erfundungsgemäß eine Größe zwischen 10 und 100  $\mu\text{m}$  aufweisen. Allgemein dürfen auch diese Teilchen nicht zu fein aber auch nicht zu grob vermaßlen sein. Der Anteil dieser Nicht-TCP-Verbindungen an den erfundungsgemäßen Mischungen beträgt 1–85%, vorzugsweise 5 bis 60%.

Geeignete Verbindungen, die zu TCP hinzugemischt werden können, sind generell alle anorganischen Verbindungen die Calcium und Phosphat enthalten. Besonders geeignete Verbindungen sind in der EP 543 765 offenbart. Bevorzugt werden die Verbindungen, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt werden:

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , carbonat-haltigem Apatit,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaNaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaKPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ ,  $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ , insbesondere aus der Gruppe:

$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ .

Zusammenfassend sind die Mischungen mit der folgenden Zusammensetzung besonders geeignet:

- (i) TCP: 90–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;
- (ii) TCP: 90–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%;
- (iii) TCP: 70–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaCO}_3$ : 10–20%;
- (iv) TCP: 70–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%,  $\text{CaCO}_3$ : 10–20%;
- (v) TCP: 40–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%;
- (vi) TCP: 40–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%,  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%;
- (vii) TCP: 20–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%,  $\text{CaCO}_3$ : 1–20%;
- (viii) TCP: 20–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%,  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50  $\text{CaCO}_3$ : 1–20%.

Die Mischungen gemäß der vorliegenden Erfindung können, falls gewünscht, auch bekannte Aushärtungsbeschleuniger enthalten. Bevorzugt ist hierbei Dinatriumhydrogenphosphat.

Die Implantation von Biomaterialien in den menschlichen oder tierischen Körper beinhaltet immer das Risiko der Besiedlung dieser unbelebten Materialien mit Keimen, weil diese Materialien zunächst keine Gefäßversorgung haben und damit vom Immunsystem nicht geschützt werden können. Deshalb ist es wünschenswert, den Biomaterialien zu ihrem eigenen temporären Schutz vor Keimbesiedlung Antibiotika z. B. aus der Aminoglycosidreihe wie Gentamicin, oder Cefazolin, Clindamycin-palmitat, insbesondere Clindamycin-phosphat oder Desinfektionsmittel zuzusetzen um eine Keimbesiedlung während der Implantation zu vermeiden. Daraus resultiert die nächste Aufgabenstellung, zu demonstrieren, daß Antibiotika/Desinfektiva in die Zemente nicht nur eingemischt, sondern daraus auch eluiert werden. Ferner sollen durch das Einnischen von Antibiotika/Desinfektiva die mechanischen Eigenschaften wie auch die Verarbeitungseigenschaften der Zemente, beispielsweise im Hinblick auf die Aushärtezeiten, entsprechend der beabsichtigten Anwendung, nicht nachteilig beeinflußt werden. Als Desinfektiva sind Acridine, insbesondere Biguanide wie Chlorhexidin und hier wiederum insbesondere Polyhexanidum (Lavasept®) geeignet. Ferner kann durch die Einnischung und progrediente Freisetzung von Antibiotika und/oder Desinfektionsmitteln aus resorbierbaren Calcium-Phosphat-Zementen, dieses Biomaterial, nach chirurgischem Debridement, in infektionsgefährdete Gebiete implantiert werden. Des Weiteren wird die

# DE 198 13 614 A 1

Behandlung der Osteomyelitis die durch chronische Infektion und Knochennekrose gekennzeichnet ist, erleichtert weil die Osteomyelitis möglicherweise durch eine einzeitige Operation saniert werden kann.

Ferner ist es wünschenswert in resorbierbare Biozemente weitere pharmazeutische Wirkstoffe beizumischen, welche die verschiedensten Wirkungen besitzen, z. B. die zelluläre Aktivität des den Zement umgebenden Knochens erhöhen, im Sinne einer gesteigerten Resorption des Zementes und Ersatz dessen durch körpereigenen Knochen bzw. Bildung eines Komposites aus körpereigenem Knochen und nicht resorbierten Anteilen des Zementes oder Wirkstoffe im Sinne von Chemotherapeutika, welche die Auslockerung einer stabilisierenden Zementplombe nach Tumorresektion durch in der Nähe verbliebene Tumorzellen verhindern.

Beispiele solcher geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffe sind Wachstumsfaktoren, wie FGF (Fibroblast Growth Factor), BMP (Bone Morphogenetic Protein) oder TGF- $\beta$  (Tissue Growth Factor) oder andere Wirkstoffe wie Prostaglandine oder Stoffe, die den Prostaglandinstoffwechsel beeinflussen, Wirkstoffe, die mit dem Stoffwechsel der Schilddrüsen oder Nebenschilddrüsen interagieren oder auch Chemotherapeutika, wie z. B. Metothrexat.

Es hat sich nun gezeigt, daß die Beimischung solcher Substanzen zu entsprechenden ausgehärteten Biozementen führt, die aufgrund ihrer Struktur in der Lage sind, diese Wirkstoffe innerhalb von einigen oder mehreren Tagen nach der Implantierung in die Umgebung abzugeben.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch Mischungen, die zusätzlich einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe oder ein oder mehrere Desinfektionsmittel enthalten.

Zum Implantieren oder Injizieren müssen die erfindungsgemäßen Mischungen mit einer wässrigen Flüssigkeit vermischt werden, damit es entsprechend der anfangs genannten Reaktionsgleichung zur Abbindung bzw. Bildung von Apatitstrukturen oder apatitähnlicher Massen kommt. Dadurch werden nach der Anmischung der Pulvergemische mit den wässrigen Flüssigkeiten vorteilhafte Eigenschaften erhalten. Diese Eigenschaften sind dadurch charakterisiert, daß die nach der Anmischung von fester und flüssiger Phase erhaltene Paste in temperaturabhängiger Weise bestimmte Verarbeitungsmöglichkeiten wie Modellierung und Injizierbarkeit in bestimmten Zeitintervallen ermöglicht. Als wässrige Flüssigkeiten kommen z. B. physiologische Kochsalzlösung, Körperflüssigkeiten, wie Blut oder Serum, oder wässrige Puffer in Frage. Prinzipiell können die Zusatzstoffe, wie pharmakologische Wirkstoffe oder Aushärtungsbeschleuniger nicht nur dem TCP-Pulver beigemischt werden, sondern können auch in wässriger Lösung dem anzurührenden Biozement zugesetzt werden. Dieser liegt danach als sinnige Suspension oder Paste vor und kann leicht in die vorgesehenen Orte oder defekten Knochenstrukturen eingebracht werden.

Somit ist auch Gegenstand der Erfindung eine entsprechende Mischung in Form einer wässrigen Lösung, Paste oder Suspension sowie ihre Verwendung zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischen Knochenmaterialien.

Die erfindungsgemäßen angerührten und abbindenden Mischungen zeichnen sich insbesondere durch eine angestrebte Kompressionsfestigkeit von 30 MPa und mehr aus, die je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Mischung bereits nach sehr kurzen Aushärtungszeiten zwischen zwei und zehn, vorzugsweise zwischen drei und sechs Stunden erreicht wird, während im Stande Technik bei Mischungen mit leicht veränderter Zusammensetzung Aushärtungszeiten von 15 bis 30 Stunden die Regel sind und die Festigkeit nur wenig über 30 MPa hinausgeht. Innerhalb dieser längeren Aushärtungszeiten können bei den erfindungsgemäßen Mischungen sogar Kompressionsfestigkeiten von 40 bis 50 MPa erreicht werden.

Im folgenden sind die Abbildungen kurz erläutert.  
40 **Fig. 1** Antibiotika-Elution aus Biozement D  
Ansätze:

- I. 1 g Zement + 0,7 ml Refobacin 120; davon 0,7 g/20 ml Puffer (= 20 mg)
- II. 1 ml Med. 5-Agar + 0,7 ml Refobacin 120/20 ml Puffer
- III. 1 g Zement + 0,7 ml Cefazolin 60 mg/ml, davon 1,04 g/20 ml Puffer (= 25,7 mg)
- IV. 1 g Zement + 0,7 ml Netilmycin 60 mg/ml, 1,15 g/20 ml Puffer (= 28,4 mg)
- V. 1 g Zement + 0,7 ml Clind.-phosph. 60 mg/ml, 0,99 g/20 ml Puffer (= 24,5 mg) Elution in 1/15M Phosphat-Puffer, pH 7,4, 37°C.

50 Die Absätze I bis V entsprechen den identisch bezeichneten Kurven in der Abbildung.

55

60

65

# DE 198 13 614 A 1

Fig 2

Gentamicinfreisetzung aus H-, B-, F-, D-Zement

Freisetzung in  $\mu\text{g}$

Mischung	1	2	3	4
Zement	H	B	F	D
Puffer	20	20	20	20
Gentamicin in %	4,2	4,2	4,2	4,2
Zusatz	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	$\text{Na}_2\text{HPO}$	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$
Tag 1	249,13	308,28	238,91	302,06
Tag 2	18,93	21,35	29,55	22,16
Tag 3	7,05	8,96	12,30	14,02
Tag 4	6,63	7,20	9,05	12,64
Tag 5	3,91	4,14	6,44	9,44
Tag 6	4,05	4,07	5,15	7,95
Tag 7	2,53	3,57	5,13	6,71
Tag 8	1,83	2,96	2,55	3,74
Tag 9	1,39	3,75	2,96	4,55
Tag 10	1,86	3,20	2,75	3,99
<b>Summe</b>	<b>290,37</b>	<b>367,47</b>	<b>314,78</b>	<b>387,27</b>

Die Nummern der Mischungen entsprechen den identisch bezeichneten Kurven.

## Beispiel 1

$\alpha$ -TCP wurde hergestellt durch einen Brennvorgang bei  $1350^\circ\text{C}$  über 4 Stunden und anschließendem Abkühlen bei Raumluft, einer 2 : 1 molaren Mischung aus  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ . Das erhaltene Reaktat enthielt weniger als 10%  $\beta$ -TCP. Das  $\alpha$ -TCP wurde so gemahlen, gesiebt und gemischt, daß etwa 50% eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7  $\mu\text{m}$  hatte, etwa 25% zwischen 7 und 25  $\mu\text{m}$  und weitere 25% zwischen 25 und 80  $\mu\text{m}$ . Das OCP wurde nach der Methode von LeGeros (Calzif. Tiss. Im. 37 (1985) 194–197) hergestellt.

Die Eigenschaften folgender Zementmischungen werden beispielhaft demonstriert:  
Dabei bedeuten im folgenden:

Biozement H: Mischung aus  $\alpha$ -TCP und PHA

Biozement F: Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP und PHA

Biozement D: Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP,  $\text{CaCO}_3$  und PHA

Biozement H-OCP: Mischung aus  $\alpha$ -TCP und OCP

Biozement F-OCP: Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP und OCP

Biozement D-OCP: Mischung aus  $\alpha$ -TCP, DCP,  $\text{CaCO}_3$  und OCP.

Biozement	$\alpha$ -TCP	DCP	$\text{CaCO}_3$	PHA	OCP
$\alpha$ -TCP	20	-	-	-	-
H	20	-	-	0,40	-
H-OCP	20	-	-	-	1,00
F	14	6,0	-	0,40	-
F-OCP	14	6,0	-	-	1,00
D	14	6,0	2,0	0,40	-
D-OCP	14	6,0	2,0	-	1,00

# DE 198 13 614 A 1

Die Zahlenangaben der Mischungsverhältnisse sind in Gramm. Die zum Anmischen der Pulver benutzte Flüssigkeit ist eine 4% Lösung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in Wasser. Das Flüssigkeits/Pulververhältnis beträgt 0,30 ml/g Pulver.

Die beginnende (initiale) Aushärtung ( $t_i$ ) und die Zeit bis zur Erreichung der Endhärte ( $t_f$ ) wurden bei Raumtemperatur ( $20 \pm 1^\circ\text{C}$ ) und bei  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  nach ASTM-Normen mittels Gilmore-Nadeln bestimmt.

5 Die Bestimmung der Kompressionsfestigkeit erfolgte mit einer Materialprüfmaschine Lloyd Typ LR50K nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden Immersion in Ringer-Lösung. Mittels Röntgendiffraktometrie wurde das Reaktat bestimmt.

## Beispiel 2

10 In die erhaltenen Zemente wurden Antibiotika/Desinfektiva in flüssiger Zubereitung sowie als Feststoff eingemischt und das Freisetzungerverhalten bestimmt. Als Elutionslösung wurde ein Phosphatpuffer nach Sörensen, pH 7,4 bei  $37^\circ\text{C}$  verwendet. Mischungen aus Zementen mit Antibiotika/Desinfektiva wurden auf ihre Aushärteeigenschaften in Anlehnung an ASTM-Normen bestimmt.

15 Die Röntgendiffraktometrie ergab, daß  $\text{CaHPO}_4$  in den Zementen F-OCP und D-OCP nicht mitreagierte und trotz Zugabe von OCP als Kristallisationskeim sich ein Calcium-defizienter-Hydroxylapatit bildete.

Abbindezeiten (min.) als  $t_i$  und  $t_f$  bei  $20^\circ\text{C}$  und  $37^\circ\text{C}$ , (Standardabweichung)

<u>Biozement</u>	<u><math>t_i</math> (<math>20^\circ\text{C}</math>)</u>	<u><math>t_i</math> (<math>37^\circ\text{C}</math>)</u>	<u><math>t_f</math> (<math>20^\circ\text{C}</math>)</u>	<u><math>t_f</math> (<math>37^\circ\text{C}</math>)</u>
$\alpha$ -TCP	31 (1)	4,5 (0,25)	51 (1) 7 (0,5)	
H	19 (1)	3,25 (0,25)	40 (1) 6 (0,5)	
H-OCP	17,5 (1)	3,25 (0,25)	35 (1) 6 (0,5)	
F	5,75 (0,25)	3,25 (0,25)	16 (1) 9 (0,5)	
F-OCP	10 (0,5)	3,5 (0,25)	16,5 (1) 4,5 (0,25)	
D	9,75 (0,5)	3,5 (0,25)	19 (1) 8,25 (0,5)	
D-OCP	11,5 (0,5)	3 (0,25)	22 (1) 6,5 (0,5)	

## 35 Kompressionsfestigkeit nach 1, 2, 4, 18 und 65 Stunden

<u>Biozement</u>	<u>1h</u>	<u>2h</u>	<u>4h</u>	<u>18h</u>	<u>65h</u>
$\alpha$ -TCP	10(1)	18(1)	31(2)	-	32(3)
H	11(1)	20(1)	38(2)	40(4)	41(5)
H-OCP	13(1)	18(2)	37(3)	40(5)	-
F	11(1)	18(3)	28(3)	31(4)	39(2)
F-OCP	11(1)	29(1)	32(2)	42(3)	41(2)
D	10(2)	16(1)	26(2)	45(5)	47(2)
D-OCP	10(1)	16(2)	23(1)	45(3)	47(6)

55 Die Ergebnisse zeigen, daß die der Erfahrung zugrundeliegende Aufgabenstellung gelöst ist. Die initiale und finale Aushärtzeit wird durch Zugabe von OCP und von pH4 im Vergleich zum  $\alpha$ -TCP (mit 10%  $\beta$ -TCP Anteil) verkürzt. Die Verschiebung der Aushärtekinetik hin zu kürzeren Zeiten ist insbesondere ausgeprägt bei niedriger Temperatur wohingegen bei Körpertemperatur der Effekt nur sehr gering in Erscheinung tritt. Dies ist besonders vorteilhaft für die Verarbeitungseigenschaften des erhaltenen Zementes, weil bei Raumtemperatur eine ausreichend lange Verarbeitungszeit gewährleistet wird, wohingegen die Aushärtung bei Körpertemperatur nicht zu kurz wird und somit der eingebrachte Zement noch modelliert werden kann. Aus den Daten zur Kompressionsfestigkeit der hier beispielhaft demonstrierten Biozemente ist ersichtlich, daß die Endfestigkeit bei den im allgemeinen nach 6 Stunden erreicht wird und daß die Biozemente D bzw. D-OCP Festigkeiten von bis zu 50 MPa erreichen.

## 65 Beispiel 3

Auch die nächste, der Erfahrung zugrundeliegende, Aufgabenstellung, nämlich die Einmischung und progrediente Freisetzung von Wirkstoffen aus den Zementen, beispielsweise eines Antibiotikums zum Implantatschutz bzw. zur Infektionsbekämpfung, wird im folgenden als gelöst demonstriert.

# DE 198 13 614 A 1

Die Freisetzungskinetiken des beispielhaft ausgewählten Biozement D mit verschiedenen Antibiotika sowie die Freisetzungskinetiken verschiedener Biozemente mit Gentamicin gezeigt werden in den Abb. 1 und 2 gezeigt.

Durch die Einflüsse von Antibiotika/Desinfektiva wird die Aushärtekinetik bzw. die Festigkeit nicht nachteilig in Relation zum erwünschten Effekt der Antibiotikafreisetzung beeinflußt. Als Beispiel sind die Ergebnisse der Verwendung von Biozement H, F und D mit Gentamicinsulfat-Pulver bei einem Flüssigkeits-Pulver-Verhältnis von 0,30 unter Verwendung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  bzw. Gentamicinsulfat-Lösung als Flüssigkeit bei 37°C gezeigt. Die angegebenen Festigkeitswerte wurden nach 20 Stunden ermittelt. Die Werte  $t_i$  und  $t_f$  sind in Minuten gemessen und beziehen sich auf die Messungen mit der Gilmore-Nadel. Die Messung der Cohesionszeit (CT) erfolgte bei Raumtemperatur und ist in Minuten angegeben.

5

10

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat-Pulver 120 mg/5 g Zement

Biozement	$t_i$	$t_f$	CT	F(MPa)	mit Gentamicin			
					ohne Gentamicin			
H	3,5	6	6	40±4	8	14	1,5	37±3
F	3,5	5	3,5	31±4	7,5	9,5	1,5	39±3
D	4	5,5	1,5	45±5	5	8	1,5	41±1

15

20

Meßwerte ermittelt unter Verwendung von Gentamicinsulfat als Lösung (Refobacin 120<sup>®</sup>) ohne Verwendung von  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  und nur mit  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$

25

Biozement	$t_i$	$t_f$	CT	F(MPa)	Refobacin 120 <sup>®</sup>			
					$\text{Na}_2\text{HPO}_4$			
H	7	12	< 2	48±4	3,5	6	6	40±4
F	3,5	5	3,5	31±4	7,5	9,5	1,5	39±3
D	4	5,5	1,5	45±5	5	8	1,5	41±1

30

35

## Patentansprüche

40

1. Mischung von Pulvern geeignet zur Herstellung von resorbierbaren Calciumphosphat-Zementen, enthaltend Tricalciumphosphat (TCP) und mindestens einer weiteren anderen phosphathaltigen anorganischen Verbindung, dadurch gekennzeichnet, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen: 30–90%: 0,1–40  $\mu\text{m}$  und

10–70%: 40–300  $\mu\text{m}$ .

45

2. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 30–70% der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 0,1 und 7  $\mu\text{m}$  aufweisen.

3. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 10–60% der TCP-Teilchen eine Partikelgröße zwischen 40 und 100  $\mu\text{m}$  aufweisen.

50

4. Mischung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die TCP-Teilchen folgende Partikelgrößenverteilung aufweisen:

30–50%: 1–7  $\mu\text{m}$

20–40%: 7–40  $\mu\text{m}$  und

10–50%: 40–100  $\mu\text{m}$ .

55

5. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50% der restlichen Teilchen eine Partikelgröße zwischen 10 und 100  $\mu\text{m}$  aufweisen.

6. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß TCP zu 40 bis 100% in der  $\alpha$ -Form ( $\alpha$ -TCP) und zu 0 bis 60% in der  $\beta$ -Form vorliegt ( $\beta$ -TCP).

60

7. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der besagten anderen phosphathaltigen Verbindungen 1 bis 85% an der Gesamtmischung beträgt.

8. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:

$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , carbonat-haltigem Apatit,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ,  $\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaNaPO}_4$ ,  $\text{Ca}_{11}\text{Na}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{CaKPO}_4$ ,  $\text{Ca}_2\text{PO}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Ca}_2\text{NaK}(\text{PO}_4)_2$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$ ,  $\text{ZnHPO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{Zn}_3(\text{PO}_4)_2$ .

65

9. Mischung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine andere phosphathaltige Verbindungen ausgewählt wurde aus der Gruppe:

$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ,  $\text{CaHPO}_4$  und  $\text{CaCO}_3$ .

# DE 198 13 614 A 1

10. Mischung nach Anspruch 9 in einer Gesamtzusammensetzung ausgewählt aus der folgenden Gruppe:  
(i) TCP: 90–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  
(ii) TCP: 90–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%;  
(iii) TCP: 70–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaCO}_3$ : 10–20%;  
(iv) TCP: 70–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%;  $\text{CaCO}_3$ : 10–20%;  
(v) TCP: 40–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%;  
(vi) TCP: 40–99%;  $\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ : 1–10%;  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%;  
(vii) TCP: 20–99%;  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ : 1–10%;  $\text{CaHPO}_4$ : 1–50%;  $\text{CaCO}_3$ : 1–20%;  
11. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen Abbindungsbeschleuniger enthält.  
12. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.  
13. Mischung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Antibiotikum oder eine Desinfektionsmittel enthält.  
14. Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer wässrigen Lösung, Suspension oder Paste vorliegt.  
15. Biologisch abbaubares Implantat, hergestellt aus einer ausgehärteten Mischung gemäß des Anspruches 14.  
16. Verwendung einer Mischung nach Anspruch 14 zur Herstellung von biologisch abbaubaren implantierbaren synthetischer Knochenmaterialien.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

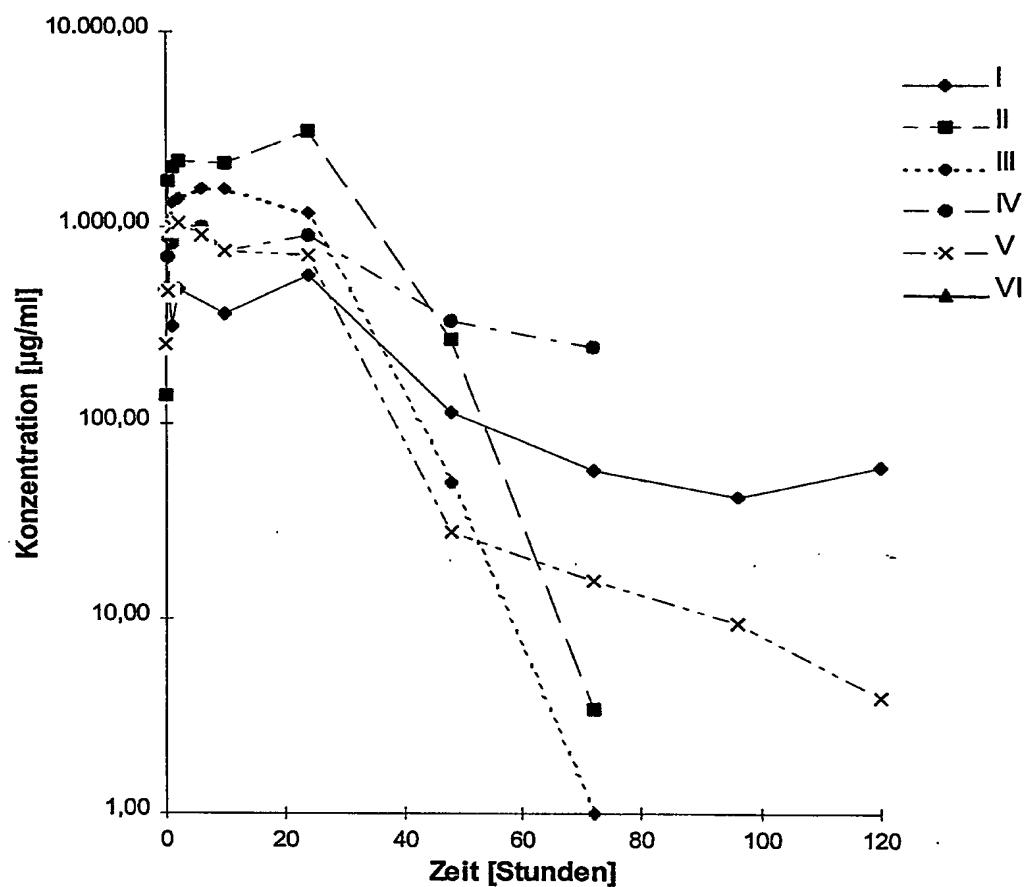
45

50

55

60

65

**Figur 1:**

**Figur 2:**